RANK-L est un nouvel acteur de la néogénèse lymphoïde ectopique salivaire dans le syndrome de Sjögren primaire, exprimé par les cellules épithéliales salivaires

Introduction :

Les organes lymphoïdes tertiaires (OLT), peuvent être observés dans divers tissus cibles des maladies auto-immunes, comme les glandes salivaires et lacrymales au cours du syndrome de Sjögren primitif (Sjp). Ces structures lymphoïdes ectopiques miment l'organisation des organes lymphoïdes secondaires (OLS) comme les ganglions lymphatiques. La formation de ces OLS est coordonnée par une infrastructure cellulaire complexe, appelée stroma immunitaire. L'existence de ce stroma dans les OLT salivaires n'a pas été clairement étudiée à ce jour. De plus, il a récemment été démontré que la cytokine RANK-L (ligand du récepteur activateur de la voie NF- κ B) exerce un rôle central dans l'organogénèse des OLS. Par analogie aux OLS, nous avons donc fait l'hypothèse que RANK-L pourrait être exprimé dans le tissu salivaire, possiblement par le stroma et ainsi contribuer à la formation des OLT.

Matériel et méthodes :

Pour identifier les cellules du compartiment stromal et la cytokine RANK-L, les OLT salivaires ont été analysés par une approche histologique en immunofluorescence et en cytométrie de flux dans le modèle murin NZB/NZW F1 et sur des biopsies de glandes salivaires accessoires humaines. La recherche d'une expression de RANK-L a aussi été évaluée, sur des cellules épithéliales en culture primaire sans stimulation et après stimulation par interféron-alpha ou IL1-béta, par PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR) et en immunofluorescence.

Résultats :

La majorité des populations cellulaires stromales habituellement décrites dans les OLS a été identifiée dans les OLT salivaires des NZB/NZW F1 et des patients ayant un Sjp : les FRC (cellules réticulaires fibroblastiques), les FDC (cellules folliculaires dendritiques), les LEC (cellules endothéliales lymphatiques), les BEC (cellules endothéliales sanguines), les HEV (veinules à endothélium épais). Les FRC étaient la population dominante au sein des OLT et leur nombre corrélait avec le degré d'infiltration lymphocytaire ($r=0,7$; $p=0,007$). La principale différence entre les OLT salivaires et les OLS était l'absence dans les OLT salivaires des MRC (cellules marginales réticulaires) qui sont caractérisées dans les OLS par leur capacité de production de RANK-L. L'expression salivaire de RANK-L a été mise en évidence, malgré l'absence des MRC, par un nombre limité de lymphocytes T de l'infiltrat, sur l'endothélium vasculaire et par les cellules épithéliales salivaires. De plus l'expression de RANK-L par les cellules épithéliales salivaires humaines en culture était augmentée après stimulation par interféron alpha ou IL-1 bêta.

Discussion :

L'infrastructure stromale des OLT salivaires est comparable à celle des OLS mais de façon surprenante, une population de cellules stromales (les MRC) n'a pas été observée. Cette population joue un rôle clé en initiant la néogénèse lymphoïde des OLS, notamment grâce à l'expression de RANK-L. Le stroma salivaire, notamment l'endothélium et les cellules épithéliales salivaires pallient l'absence des MRC par leur expression de RANK-L et pourraient de ce fait participer à la néogénèse lymphoïde ectopique dans le Sjp. En outre, la capacité de sécrétion de cette cytokine par la cellule épithéliale salivaire confirme le rôle pathogène de l'épithélium salivaire au cours du Sjp.

Conclusion :

A notre connaissance, il s'agit de la première description d'une contribution de RANK-L à la néogénèse lymphoïde ectopique au cours du syndrome de Sjögren. Ces résultats suggèrent l'intérêt de nouvelles stratégies immuno-modulatrices ciblant RANK-L, dans le syndrome de Sjögren mais aussi dans d'autres maladies auto-immunes.